

Fejér Megyei Szent György Kórház Gyermekgyógyászati Osztály, Székesfehérvár¹, Országos Bőr-Nemikórtani Intézet Mykológiai Osztály², Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika, Budapest³, Debreceni Orvostudományi Egyetem Gyermekklinika, Debrecen⁴ közleménye

Cryptococcus laurentii által okozott meningitis sikeres fluconazol kezelése hyper-IgM szindrómás betegünkénél

Successful fluconazole treatment of meningitis caused by *Cryptococcus laurentii* in hyper-IgM syndrome

SIMON GÁBOR DR.¹, SIMON GYULA DR.², TÖRÖK IBOLYA DR.³
ÉS MARÓDI LÁSZLÓ DR.⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

Cryptococcus (C.) laurentii okozta szisztémás mikózis alakult ki 8 éves hyper-IgM szindrómás betegnél. Tokos sargadzósejtek voltak kimutathatók a liquorban és a cryptococcosis diagnózist megerősítették a nyirokcsomóból készült hisztológiai készítmények és a szerológiai reakciók is. A szérumból és liquorból végzett tenyésztés *C. laurentii* fertőzést igazolt.

5 mg/ ttkg/nap orális fluconazol kezelés 3 hét elteltével a klinikai tünetek regresszióját és a tenyésztés negativitását eredményezte. További egy éven át folytatott fenntartó kezelés a beteg teljes gyógyulásához, a mikológiai és a szerológiai leletek negatívvá válásához vezetett. A kezelés alatt mellékhatás nem alakult ki.

Kulcsszavak:

**Cryptococcus laurentii - szisztémás mikózis
- hyper-IgM szindróma - fluconazol**

SUMMARY

Systemic infection caused by *Cryptococcus (C.) laurentii* developed in an 8-year-old patient with hyper-IgM syndrome. Fungal cells resembling cryptococci were demonstrated in cerebrospinal fluid (CSF). Histological examination of lymph nodes as well as the serological tests supported the diagnosis of systemic cryptococcosis. *C. laurentii* yielded repeatedly from the serum and CSF.

Oral fluconazole therapy was started in a dose of 5 mg/kg/day. The regression of clinical symptoms and negative culture results were observed after three weeks. Maintenance therapy was followed for one year without any side effects. The patient recovered clinically and all serological and mycological parameters became negative.

Key words:

**Cryptococcus laurentii - systemic mycosis
- hyper-IgM syndrome - fluconazole**

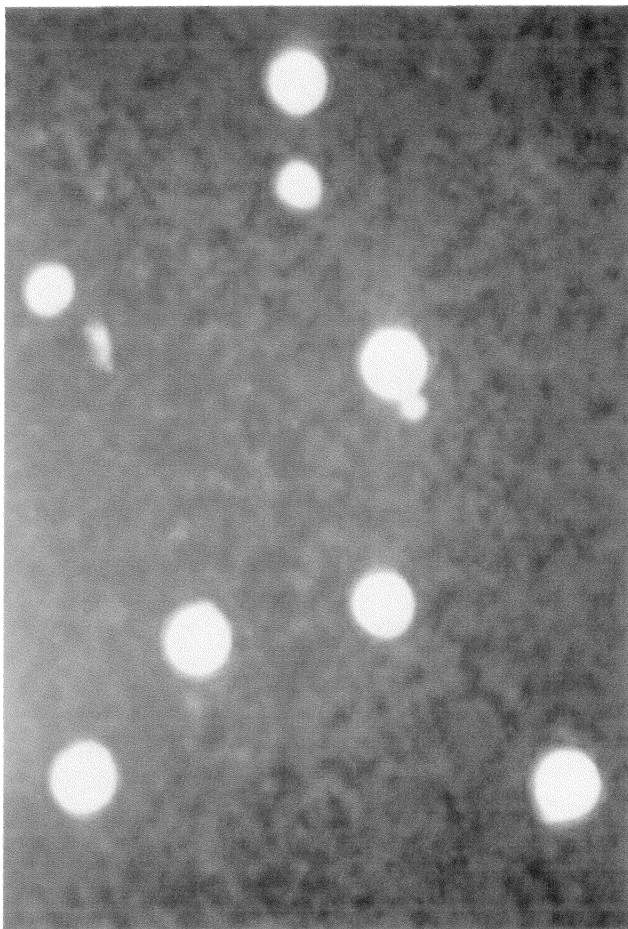
A *C. neoformans* gyakori kórokozó szisztémás mikózisokban, szerepe fokozatosan nő immunszuppresszált betegeknél és HIV-fertőzötteknél (9, 15). Elsősorban központi idegrendszeri fertőzést okoz, leggyakoribb tünete a meningitis (16). Pneumóniát, bőrtüneteket, csont-, agy- és tüdőabscessust, osteomyelitist ritkábban vált ki. Gyerekkorban viszonylag ritka (4, 6). Egyéb *C.*-fajt kivételes ritkasággal írtak le humán folyamatok okozójaként. *C. albidus* okozta meningitist és pneumóniát (10), *C. laurentii* okozta tüdő- és bőrfolyamatot, valamint krónikus abdominális peritoneális dialízist követő peritonitist közöltek (8, 10, 12, 13). Tudomásunk szerint szisztémás fertőzést (lymphadenitist, meningitist) *C. laurentii* korábban nem okozott.

Esetismertetés

Hároméves fiúgyermek szabálytalan ciklusokban jelentkező, súlyos neutropeniához társuló hyper-IgM szindrómáját 1988-ban diagnosz-

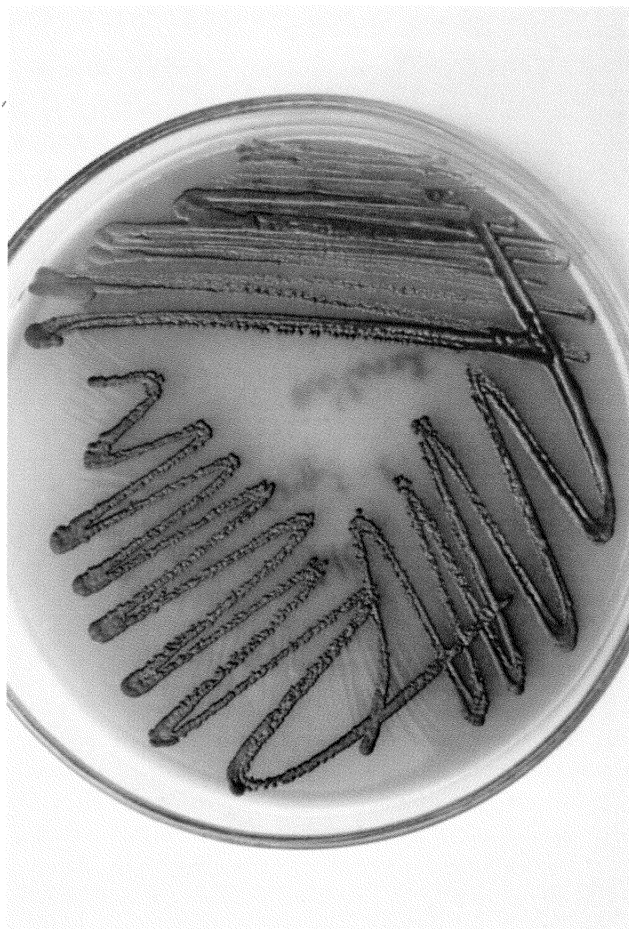
tizáltuk. 6 éves koráig több alkalommal szorult kórházi kezelésre súlyos bakteriális és gombás fertőzésekkel (soor, pneumonia, otitis media, epididymitis, enterocolitis). A havonta alkalmazott immunoglobulin substitutio és kiegészítő kezelés mellett sem sikerült tartós jó eredményt elérnünk. Rekombináns humán granulocita stimuláló faktor (rh B-CSF) kezelést a beteg 6 éves korában, 1991-ben kezdtünk, és 14 hónapon át periodikusan alkalmaztunk. Ennek hatására az abszolút neutrofil szám normalizálódott, a beteg gingivo-stomatitise gyógyult és fertőzéses epizódjai is jelentősen ritkultak (10).

1994 januárjában észleltük a beteg cervicalis és submandibularis nyirokcsomóinak megnagyobbodását és enyhe hepatosplenomegaliáját. Epstein-Barr vírust, adenovírust és Toxoplasma fertőzést nem tudtunk igazolni. A cervicalis nyirokcsomóból nyert anyag szövettani feldolgozása lymphadenitis granulomatosa mycotica diagnózist adott. 1994 márciusában fejfájás, fáradékonyság, mentális változások és mérsékelt tarkókötöttség jelentkeztek. Laboratóriumi leletei: 40% hematocrit, 13 gdl hemoglobin, 9200/mm³ fvs (6% stab, 48% se, 8% eo, 34% ly, 4% mo), 228 000/mm³ thr. Immunoglobulin értékei: IgG 1,20 g/l, IgA 0,62 g/l, IgM 4,0 g/l. Liquorvizsgálata emelkedett nyomást és proteinkoncentrációt (510 mg/l), mononuclearis pleocytosist (1193), 3,1 mmol/l cukorértéket mutatott. Mellkasröntgen és agyi CT felvétele eltérést nem jelzett.



1. ábra

Cryptococcus-sejtek liquorból készült tuskészítményben.
Nagyítás: 400x



2. ábra

Pozitív phenoloxidase reakció
négermagos táptalajon.

Mikológia

A liquor üledék tuskészítményében tükrötjásra emlékeztető, vékony tokkal ellátott, cryptococcusokra jellemző gombasejteket láttunk (1. ábra). A sejtek mérete kisebb volt, mint a *C. neoformans* sejtéké. A vérkenetben gombát nem találtunk. Tenyésztést Sabouraud agaron és élesztőkivonatos táptalajon végeztünk, szobahőn és 37 °C-on. Szobahőn 6 nap elteltével jelentek meg a gombatelepek. 37 °C-on kisebb és kevesebb telep alakult ki. Négermagos táptalajra oltva fekete telepek jöttek létre, urease táptalajon pozitív színreakciót kaptunk (2., 3. ábra). Auxacolor (Sanofi Pasteur) gyorstesztel a *C. neoformans*hoz hasonló, de azzal nem megegyező asszimilációs mintázatot tapasztaltunk, ezért hagyományos módon (11) biokémiai és morfológiai jellemzői alapján azonosítottuk a gombát *C. laurentii*-ként (1. táblázat).

1. táblázat.

C. laurentii és *C. neoformans* differenciáldiagnosztikája

Faj	Vegetatív sejtek	Asszimiláció L M E	Növekedés 37 °C-on	Phenoloxidase aktivitás	Urease aktivitás
<i>C. laurentii</i>	2–2,5 x 3–7 µm ovoid-megnyúlt	+ + v	v (néhány törzsnél gyenge)	v	+
<i>C. neoformans</i>	3–7,5 µm gömbölyded	– – –	+	+	v

v: változó; +: pozitív; –: negatív; L: laktóz; M: maltóz; E: eritritol

Szerológia

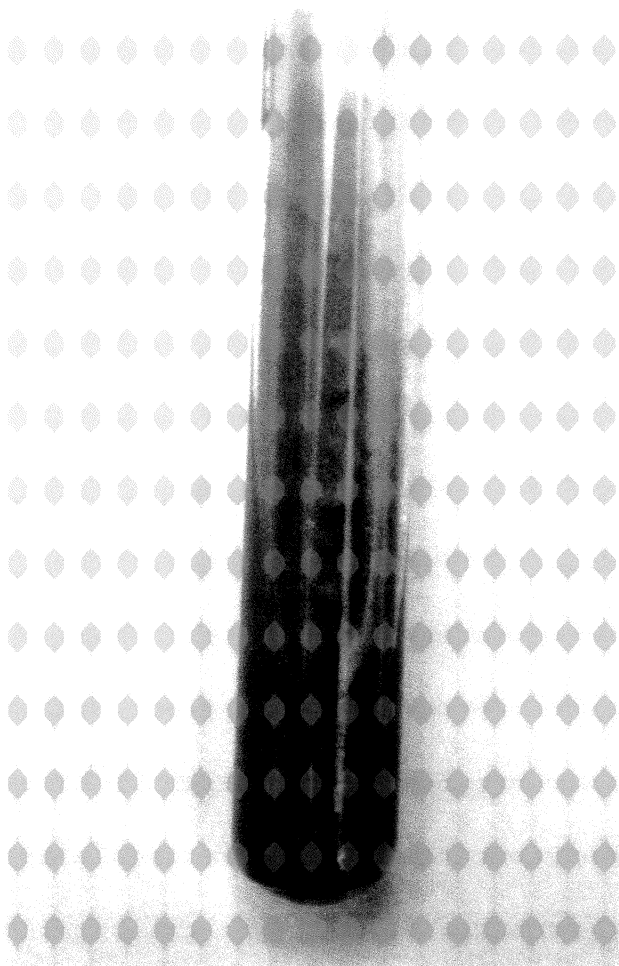
A beteg szérumból és liquorjából különböző időpontokban sikerült a cryptococcosist igazolni Cryptococcus Latex Agglutination Test (Ramco) segítségével (2. táblázat).

Szövettan

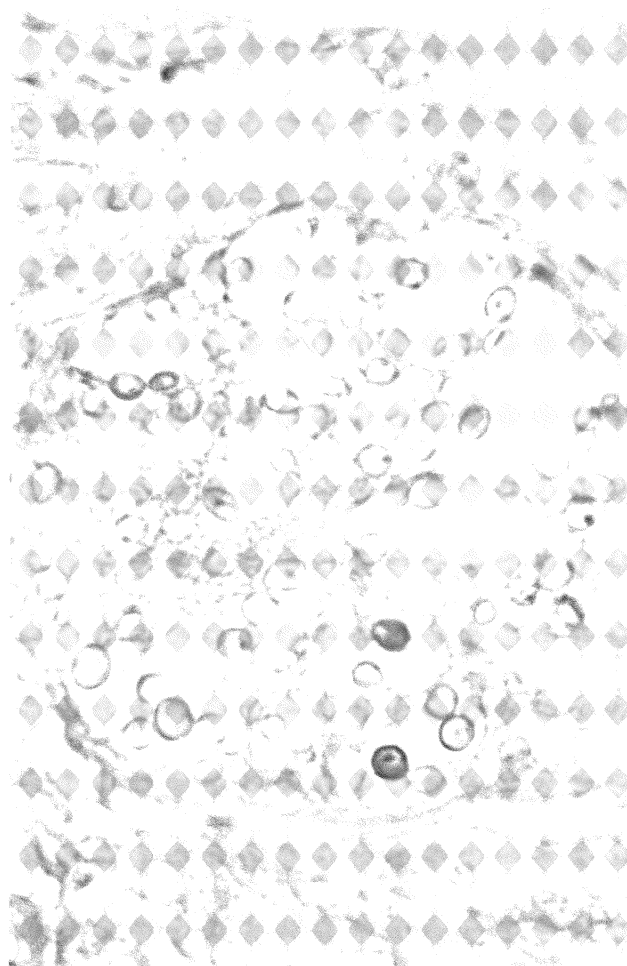
A nyirokcsomó szövettani vizsgálata cryptococcosist igazolt. Perjódsavas Schiff (PAS)- és Krutsay-festéssel is kerek vagy ovális, részben tokos, a *C. neoformans*nál kisebb gombasejtek voltak kimutathatók (4., 5. ábra).

Kezelés

A beteg napi 200 mg orális fluconazol kezelést kapott egy hónapig. Az első hét után a liquor sejtszáma és proteinkoncentrációja csökkent.



3. ábra
Pozitív urease reakció.



4. ábra
Cryptococcus-sejtek nyirokcsomóban. PAS fetsés.
Nagyítás: 400x

kent, egy hónap elteltével normalizálódott, a nyirokcsomók visszahúzódtak és a klinikai tünetek megszűntek. A kezelést további 5 hónapig napi 100 mg fluconazzal folytattuk állandó máj- és vese-funkció kontroll mellett. Mindössze enyhe AST emelkedést tapasztaltunk, de ez a paraméter már a terápia kezdetekor is kissé emelkedett volt. További 6 hónapig a beteg napi 50 mg-ra csökkentett dózisu fluconazzal kapott.

Tíz hónap kezelés után a szerológiai tesztek negatívvá váltak. A beteg 18 hónapja nem kap gombaellenes kezelést, azóta is tünet- és panaszmentes.

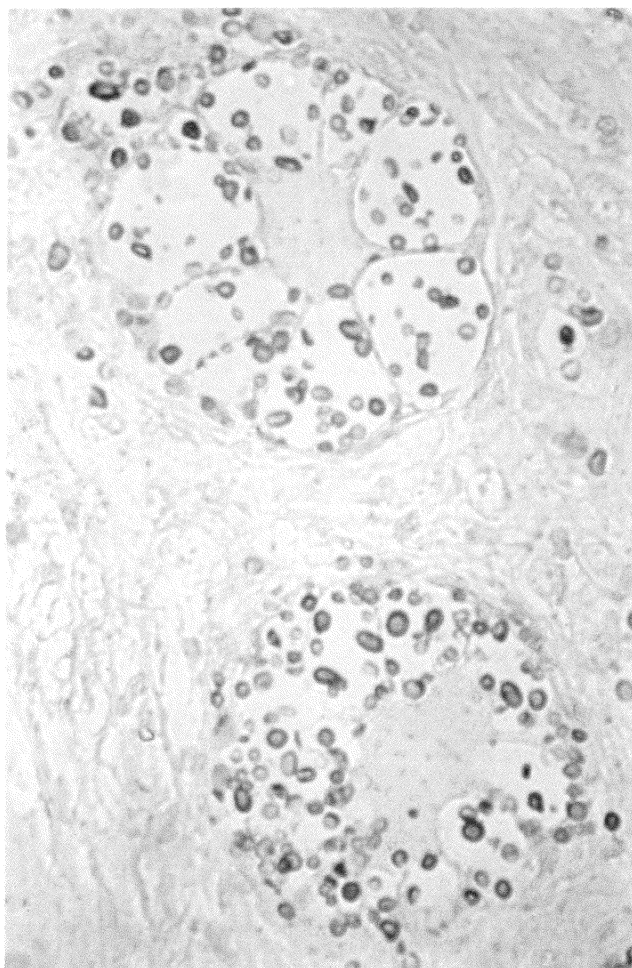
2. táblázat.

Mikológiai eredmények

Dátum	Minta	Tenyésztés	Szerológia (LA)
1994. III. 25.	vér	steril	1:1000 pozitív
	liquor	<i>C. laurentii</i>	1:200 pozitív
1994. IV. 11.	vér	steril	1:400 pozitív
	liquor	<i>C. laurentii</i>	negatív
1994. VIII. 4.	vér	steril	nem történt
	liquor	steril	negatív
1994. VIII. 25.	vér	nem történt	1:1600 pozitív
	liquor	nem történt	negatív
1995. I. 24.	vér	nem történt	negatív
	liquor	nem történt	negatív

Megbeszélés

A *C. neoformans*nak folyamatosan növekvő szerepe van az immunszuppresszált, különösen a sejt immunitás zavarában szenvedő betegeknél (2), de a humorális immunitás is szerepet játszik a gombás fertőzések elleni védelemben (5, 7). Hyper-IgM szindrómában jelentkező cryptococcosis sikertelen itraconazol-, fluconazol-, intrathecalis és



5. ábra

Cryptococcus-sejtek nyirokcsomóban. Krutsay-fetsés.
Nagyítás: 260x

szisztémás amphotericin B kezeléséről már beszámoltak (7). Jelen közleményt megelőzően *C. laurentii* okozta szisztémás cryptococcosissal – különösen hyper-IgM szindrómához társulva – nem találkoztunk az irodalomban.

Önmagában a gombás folyamat diagnosztizálásán túl a kórokozó pontos azonosításának fokozott szerepe van, mivel a korábban apatogénnek tekintett gombák által okozott mikózisok egyre nagyobb számban jelentkeznek.

A központi idegrendszer gombás betegségeit hagyományosan amphotericin B monoterápiával vagy 5-fluorocytosinnal kombinálva kezelték. E szer hatékonyságát azonban csökkenti viszonylag gyenge liquor-penetrációja, a szórványosan fellépő rezisztencia és a jelentős mellékha-

tások (18). A cryptococcus-meningitis kezelésében egyre nagyobb szerep jut a fluconazolnak, jó liquor-penetrációja és kevés mellékhatása révén (1, 3). A gombaellenes készítmények in vivo hatékonysága sokszor eltér az in vitro tesztek eredményétől (14). Esetünkben a fluconazol kezelés eredményes volt, annak ellenére, hogy *C. laurentii* egy törzsének in vitro fluconazol rezisztenciájáról találunk adatot (14).

IRODALOM

1. Arnd C. A. és mtsai.: Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. *J. Infect. Dis.* (1988) 157, 178–180.
2. Chuck S. L., Sande M. A.: Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* (1989) 321, 794–799.
3. Como J. A., Dismukes W. E.: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N. Engl. J. Med.* (1994) 330, 263–272.
4. Garty B.-Z. és mtsai.: Cryptococcal meningitis in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr. Allergy Immunol.* (1995) 6, 175–177.
5. Gupta S. és mtsai.: Disseminated cryptococcal infection in a patient with hypogammaglobulinaemia and normal T cell functions. *A. J. Med.* (1987) 82, 129–131.
6. Hung P. C. és mtsai.: Cerebral cryptococcosis in a child. *Acta Paed. Sin.* (1995) 36, 131–135.
7. Iseki M. és mtsai.: Hyper-IgM immunodeficiency with disseminated cryptococcosis. *Acta Paediatr.* (1994) 83, 780–782.
8. Kamalam A., Yesudian P., Thambiah A. S.: Cutaneous infection by *Cryptococcus laurentii*. *Br. J. Derm.* (1977) 97, 221–223.
9. Knight F. R. és mtsai.: Increasing incidence of cryptococcosis in the United Kingdom. *J. Infect.* (1993) 27, 185–191.
10. Krajden S. és mtsai.: Normally saprobic cryptococci isolated from *Cryptococcus neoformans* infections. *J. Clin. Microbiol.* (1991) 29, 1883–1887.
11. Kreger-van Rij N. W. (ed.): The yeasts. A taxonomic study. 3rd rev. and enlarged edition. 2nd printing. Elsevier, Amsterdam, 1987.
12. Lynch J. P. és mtsai.: *Cryptococcus laurentii* lung abscess. *Am. Rev. Respir. Dis.* (1981) 123, 135–138.
13. Mocan H. és mtsai.: Fungal peritonitis in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Scot. Med. J.* (1989) 34, 494–496.
14. Morace G., Manzara S., Dettori G.: In vitro susceptibility of 119 yeast isolates to fluconazole, 5-fluorocytosine, amphotericin B and ketoconazole. *Chemotherapy* (1991) 37, 23–31.
15. Müller J.: Pathogenese, Immunbiologie und Epidemiologie der Cryptococcosse. *Mycoses* (1994) 37 (Suppl. 1), 34–42.
16. Salaki J. S., Loria D. B., Chmel H.: Fungal and yeast infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine* (1984) 63, 108–132.
17. Simon G., Maródi L.: Hyperimmunglobulin M szindrómához társuló ciklusos neutropenia sikeres kezelése rekombináns granulocytacoloniasztimuláló faktorról. *Orv. Hetil.* (1995) 136, 2169–2172.
18. Slavoski L. A., Tunkel A. R.: Therapy of fungal meningitis. *Clin. Neuropharmacol.* (1995) 18, 95–112.